Zur Therapie der Strahlenproktitis mit Salizyl-Azosulfapyridin

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wilhelm Adolf Schulte

Saarbrücken

1972

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg

ZUR THERAPIE DER STRAHLENPROKTITIS MIT SALIZYL-AZOSULFAPYRIDIN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Wilhelm Adolf Schulte
geb.am 6.6.1935 in Hamm/Westf.

Dekan: Prof. Dr.med. H. Kulenkampff
Referent: Priv.-Doz. Dr.med. W. Rindt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 17.3.72 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Klinischer Teil	15
III. Diskussion	23
IV. Zusammenfassung	30
V. Literaturverzeichnis	31

I. Einleitung

Unter den malignen Neubildungen in der Gynäkologie ist an erster Stelle das Karzinom der Portio vaginalis uteri - kurz das Portiokarzinom - zu nennen. Je nach Grad der Infiltration bieten sich verschiedene Behandlungsmethoden an. Bei relativ geringer Ausbreitung (Infiltration auf Portio oder Parametrien beschränkt) und ausreichendem Allgemeinzustand ist eine operative Therapie, je nach histologischem Befund mit Nachbestrahlung indiziert. Bei fortgeschrittenen Stadien und bei erhöhtem Operationsrisiko muß die primäre Bestrahlung durchgeführt werden, wobei im allgemeinen eine Kombination von Radium und perkutaner Bestrahlung zur Anwendung kommt. Hinsichtlich der Dosis werden an der Universitäts-Frauenklinik Homburg bei der primären Bestrahlung 6000 mgeh (= Milligramm-Elementstunden) Radium fraktioniert und etwa 4500 R Herddosis perkutan als ausreichend angesehen.

Bei der postoperativen Nachbestrahlung kommt neben der perkutanen Radiatio die Anwendung von 2 x 1000 mgeh Radium in Frage. Diese Zahlen sind jedoch keineswegs allgemein verbindlich; Abwei-

chungen nach oben und unten sind immer wieder Anlaß zu Diskussionen zwischen Vertretern verschiedener Lehrmeinungen; dies gilt sowohl für das Radium als auch für die verschiedenen Qualitäten der perkutanen Bestrahlung. Einer konsequenten, relativ hoch dosierten Durchbestrahlung mit dem Ziel, allen möglichen Eventualitäten des Krankheitsbildes (z.B. falsche Einordnung in die einzelnen Stadien) zu begegnen, wird eine individuelle, stadienabhängige und möglicherweise komplikationsärmere Herddosis entgegengehalten.

Als Kriterium der Effektivität der Therapie gilt vereinbarungsgemäß die sogenannte Fünfjahresheilung, d.i. die sogenannte Rezidivfreiheit innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Therapie. Hierzu einige Zahlen:

In einer umfassenden Statistik aus dem Radiumhemmet Stockholm berichtet PAHL (21) über mehr als 80.000 Fälle von Zervixkarzinomen. Demnach beträgt die relative Fünfjahresheilung beim Stadium I etwa 60 %, beim Stadium II etwa 40 %, beim Stadium III 23 % und beim Stadium IV rund 7 %. Unterschiede hinsichtlich des Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der gewählten Therapie - Operation oder Bestrahlung -

bei dem Stadium I und II werden nicht gefunden.
Einer neueren Statistik von FRISCHBIER und LOHBECK (9) aus dem Jahre 1970 aus der Universitäts-Frauenklinik Hamburg-Eppendorf zufolge finden sich bei vergleichbarer Therapie teilweise bessere Ergebnisse in der Fünfjahresheilung: Stadium I 87 %, Stadium II 57 %, Stadium III 46 %, Stadium IV 8,5 %.
Seit Einführung der Hochvolttherapie (Betatron- bzw. Cobalt 60-Teletherapie) ließen sich die Heilungsaussichten für die Stadien II und III um 10 - 20 % verbessern; beim Stadium IV werden 12,3 % Fünfjahresheilungen angegeben.

Weichen auch in den verschiedenen statistischen Erhebungen die Angaben über die Fünfjahresheilung mitunter erheblich voneinander ab, so ist doch ersichtlich, daß ein beträchtlicher Prozentsatz der Portiokarzinom-Kranken geheilt werden kann, wobei die Aussichten auf Erfolg bei frühen Stadien der Erkrankung wesentlich besser sind als bei fortgeschrittenen.
Auf der anderen Seite ist es nicht verwunderlich, daß im Verlauf einer derartig eingreifenden Therapie und im Anschluß daran eine Reihe von Nebenwirkungen und Komplikationen zu ver-

zeichnen ist. Bei der rein operativen Behandlung sind in erster Linie trophische Störungen infolge unterbrochener Gefäßversorgung, z.B. bei der Radikaloperation nach Wertheim-Meigs, an Ureter und Blase, aber auch im Bereich des Rektums, die bis zur Fistelbildung führen können, zu nennen.
Untersuchungen am Material der Universitäts-Frauenklinik Homburg haben gezeigt, daß sowohl nach Bestrahlung als auch nach Operation in einem hohen Prozentsatz, und zwar zunehmend mit der Ausdehnung der Infiltration, urologische Komplikationen zu erwarten sind (1).

Bei den Zusammenstellungen über iatrogene Komplikationen werden häufig sehr unterschiedliche Kriterien herangezogen, so daß die in der Literatur angegebenen Zahlen meist nur schwer miteinander zu vergleichen sind. Zur Erleichterung des Verständnisses bietet sich eine gewisse Stadieneinteilung an (9):

I. Schleimhautreaktion (Zystitis, Proktitis, Sigmoiditis)
II. Ulceration
III. Stenosierung
IV. Fistelbildung

Während FRISCHBIER und LOHBECK (9) für die Stadien II - IV 3,4 % urologische Komplikationen bei der Orthovolttherapie bzw. 4,9 % bei der Megavolttherapie angeben und HOLSTEIN und HESS (12) über 6,1 % berichten, fanden ATHANASIADIS und Mitarbeiter (1) in Abhängigkeit von den einzelnen Infiltrationsstadien und bei Berücksichtigung auch von leichteren Harnstauungen 20 - 100 %.

Verglichen mit den Zahlen über Strahlenreaktionen am Darm werden Komplikationen der harnableitenden Wege seltener angegeben (6, 7, 9, 12, 18). Weiterhin ist interessant, daß urologische Komplikationen im Durchschnitt später auftreten als Darmreaktionen: Als Latenzzeit werden von HOLLSTEIN und HESS (12) durchschnittlich 34 Monate angegeben. Ein relativ spätes Auftreten von Spätreaktionen an den ableitenden Harnwegen beobachteten auch andere Autoren (1, 9).

Bei der Beurteilung von Darmreaktionen nach Strahlentherapie empfiehlt es sich, nach Früh- und Spätreaktionen zu unterscheiden, da unterschiedliche Vorstellungen bezüglich Entstehung und Prognose bestehen.

Unter Frühreaktionen versteht man vornehmlich Beschwerden, die bereits während der Therapie auftreten. Es stehen anhal-

tende Durchfälle, Tenesmen und Blutstühle im Vordergrund. NEUMEISTER und PFEIFFER (20) berichten über 60 - 80 % Frühreaktionen von Seiten des Darmes und zwar als Ausdruck einer Allgemeinreaktion des Körpers auf die Bestrahlung, wobei von anderer Seite eine Abhängigkeit vom bestrahlten Abdominalvolumen angenommen wird (28). Unterschiedliche Beurteilungen der Symptome und deren Schweregrade führen gelegentlich zu stark abweichenden Zahlen: 1,5 - 11,3 % (12), 9,8 - 11,1 % (6).

Allgemeinreaktionen unter Bestrahlung können sehr vielfältig sein: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Fieber, Herz- und Atembeschwerden sowie die oben genannten Reaktionen des Darmes (19). Für letztere wird als Ursache eine Alteration des neurohormonalen Systems angenommen, wobei sowohl Sekretion und Peristaltik als auch die Resorption gestört sind (28).

In Tierversuchen ließ sich eine erhöhte Empfindlichkeit des Darmes gegenüber Acetylcholin und Histamin nachweisen; daraus resultiert offenbar eine abnorme Peristaltik. Bei Dosierungen über 700 R allerdings war die Reaktion gegenüber den genannten Substanzen verringert - 3000 R erwiesen sich als

letal (26). Am isolierten Dünndarm der Ratte war nach einer Dosis von 2000 R vor allem die Resorption von Fett und schwefelhaltigem Mucin vermindert; daneben fanden sich lichtopische Veränderungen am Epithel sowie reduzierte Enzymaktivitäten (15).

BRAUN (3) beschreibt eine Reihe von Veränderungen am Darm, wobei je nach Proliferationsverhalten unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Strahlen gefunden wurde. Autonome Schutzmechanismen scheinen mit dem Nucleinsäurestoffwechsel der so betroffenen Zellen zusammenzuhängen.

Zur Therapie der Frühreaktionen am Darm werden folgende Präparate empfohlen (5, 6, 11, 16, 28):

Fermentpräparate

Mexaform

Opiumtropfen

Regulierung der Darmflora

Tierkohle

Tamin

Sulfonamide

Spasmolytika

Steroide

Die Prognose wird allgemein als günstig angesehen.

Bei den Spätreaktionen stehen nicht mehr Durchfälle im Vordergrund, obwohl auch diese beobachtet werden, sondern vermehrter Stuhldrang, Tenesmen, Abgang von Schleim und Blut mit dem Stuhl, teilweise auf Grund von Ulcerationen, Stenosierungen oder Fistelbildungen (4, 9, 12, 13, 23, 27, 28). Rektoskopisch finden sich zum Teil hämorrhagische Proktiden (22,1 % (28); 1,25 - 9,4 % (12); 0,6 - .7,56 % (6); 2,3 % (7)) und Ulcerationen (3,5 % (7); 13 - 18 % (9)). Stenosierungen lassen sich neben der Palpation und Rektoskopie vor allem durch Kontrasteinlauf nachweisen: 7 - 11 % (9). Als schwerwiegendste Komplikation ist die Fistelbildung (Rekto-Vaginalfistel) anzusehen; sie wird in 0 - 4 % (9), 0 - 9,2 % (28), 0 - 2,3 % (6) bzw. in 2,0 % (7) beobachtet.

Bezüglich des Auftretens von Spätschäden am Darm nach Bestrahlung geben HOLSTEIN und HESS (12) eine Latenzzeit von 15 Monaten im Durchschnitt an. REME beobachtete Spätkomplikationen zwischen 3 Monaten und 7 Jahren (22); FRISCHBIER und LOHBECK (9) geben ähnliche Zahlen an.

Als pathologisch-anatomisches Substrat der Spätreaktionen, vor allem am Dick- und Enddarm, finden sich am Bindegewebe hyaline Verdickung und Ödem sowie eine Fibroblastreaktion - es wird auch von einem Indurativödem gesprochen (24) - und an den Gefäßen fibrinoide Nekrosen, Thrombosen und Sklerosen; auch die Muskularis kann betroffen sein in Form von Hyalinisierung und atypischen Zellen (27).
Initiale Endothelschwellung und die oben genannten Gefäßveränderungen werden als Ursache der Ulcusbildung angesehen (22, 28).

Beziehungen zwischen Vorhandensein und Schweregrad von Frühreaktionen und dem Auftreten von Spätreaktionen lassen sich offenbar nur schwer nachweisen.

Aus prognostischen Gründen scheint es vorteilhaft, bei den Spätreaktionen eine weitere Unterteilung vorzunehmen und zwischen einer inneren und einer äußeren Form zu unterscheiden. Während bei der inneren Reaktion im wesentlichen nur die Darmwand betroffen ist, spielen sich die oben genannten Bindegewebs- und Gefäßreaktionen bei der äußeren Form auch am sogenannten Paragewebe ab. Im zweiten Fall ist die Gefäßversor-

gung offenbar nachhaltiger gestört, die Ulcera zeigen eine schlechte Heilungstendenz, Stenosierungen und Fistelbildungen werden häufiger beobachtet. Konstitutionelle Faktoren sollen die Entstehung der äußeren Reaktion begünstigen (25).

Bei der Ulcusbildung wird auch vom sogenannten Pseudocarcinoma des Rektums gesprochen. Die durch die Strahleneinwirkung veränderten Zellbilder, die hierbei gesehen werden, sind scharf vom echten Rektumkarzinom zu trennen, das nach McMAHON und ROW ebenfalls als Spätkomplikation nach gynäkologischer Strahlentherapie beobachtet werden kann (17). Aus einem Krankengut von über 1000 Zervixkarzinomen berichten diese Autoren über 6 Fälle eines echten Rektumkarzinoms und zwar mit einer Latenzzeit bis zu 25 Jahren; sie nehmen allerdings eine wesentlich höhere Dunkelziffer für sekundäre Strahlenkarzinome an.

Ähnlich wie bei den Frühreaktionen ist das Spektrum der Therapievorschläge zur Behandlung der Spätschäden sehr breit. In älteren Mitteilungen wird die Ansicht vertreten, diese Beschwerden würden sich spontan zurückbilden (4, 23). Während ausgeprägte Stenosierungen und Fistelbildungen einer operativen The-

rapie zugeführt werden müssen (4, 22, 24), werden bei teilweiser Betonung einer relativ schlechten Prognose für die übrigen Stadien der Darmspätreaktionen folgende Medikamente empfohlen (5, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 25, 28):

oral : Sulfonamide
Spasmolytika
Antiphlogistika

lokal: Lebertran, andere Öle, Parafin
Kochsalz
Kamille
Corticosteroide

HÜTER und MÜLLER sahen gute Behandlungsresultate bei einer Kombination von Steroiden, Vitamin A und Sulfonamiden (13).

Trotz teilweise ermutigender Therapieberichte zeigt die Erfahrung, daß allgemein verbindliche Richtlinien zur Behandlung der Strahlenproktitis letztlich in einem vielschichtigen Therapieschema resultieren und die bisherigen Erfolge noch keineswegs zufriedenstellend sind. Der Versuch, weitere Behandlungsmöglichkeiten zu erschließen, scheint daher gerechtfertigt. Nachfolgend

soll über Erfahrungen mit Salizylazosulfapyridin in der Therapie der Strahlenproktitis berichtet werden.

II. Klinischer Teil

Kurze Beschreibung des Versuchspräparates

Der Wirkstoff Salizylazosulfapyridin (4-Pyridil- 2 -amidosulfonyl)-3´carboxy-4´oxyazobenzol), eine sulfonamidähnliche Substanz mit starker Affinität zum Bindegewebe, stand in Form des Präparates AZULFIDINE (Herst.: Pharmacia, Uppsala/ Schweden) zur Verfügung und zwar in folgenden Spezifikationen: Tabletten und dünndarmlösliche Dragées zu je 500 mg sowie Suppositorien ebenfalls zu 500 mg.

Als Indikationen für die Behandlung mit Salizylazosulfapyridin gelten: Colitis ulcerosa, Enteritis regionalis, unspezifische Colitiden und Proktitis. Als Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden anzusehen.

Klinische Untersuchungen

Bei insgesamt 60 Frauen im Alter zwischen 32 und 69 Jahren, die wegen eines gynäkologischen Karzinoms bestrahlt worden waren (zum Teil postoperativ) und über proktitische Beschwer-

den klagten, wurde eine Behandlung über 4 - 16 Wochen mit Salizylazosulfapyridin durchgeführt. Die von den Patientinnen geäußerten Beschwerden waren Tenesmen und Abgang von Schleim und/oder Blut. In 29 Fällen traten die Beschwerden innerhalb eines halben Jahres, bei den restlichen 31 Patientinnen später als 6 Monate - bis zu 2 Jahren - nach der Behandlung auf. 6 Frauen litten an einem Korpuskarzinom, die restlichen an verschiedenen Stadien eines Portiokarzinoms (siehe Tabelle 2).

Bei der kombinierten Bestrahlung (auch postoperativ) kamen 2000 - 7400 mgeh (meist 6000 mgeh) Radium fraktioniert zur Anwendung. Zusätzlich wurden perkutan (konventionell bzw. Hochvolt) 3000 - 7000 R Herd- bzw. Beckenwanddosis eingestrahlt. Bei den niedrigen Radiumdosen von 2000 mgeh handelt es sich um Fälle mit postoperativer Nachbestrahlung, bei den hohen perkutanen Dosen meist um Rezidivbestrahlungen.

Zum Ausschluß eines Rezidivs bzw. einer Progredienz - derartige Patientinnen wurden nicht in die Auswertung einbezogen - dienten neben palpatorischen Verlaufskontrollen vor Therapie-

beginn mit Salizylazosulfapyridin in 35 Fällen eine Rektoskopie und in 12 Fällen der Kontrasteinlauf. Hierbei wurden folgende Befunde erhoben: Starke Rötung der Schleimhaut, teilweise mit epithelialen Blutungen; in 5 Fällen ließen sich Ulcera nachweisen. Bei den Kontrasteinläufen fanden sich 4 mittelgradige Stenosierungen, ohne Anzeichen eines Tumoreinbruches. Patientinnen mit Fistelbildungen wurden in die Auswertung nicht einbezogen.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, konnte in 23 Fällen völlige Beschwerdefreiheit erzielt werden. Während von 30 Frauen eine Besserung der Beschwerden berichtet wurde (bezogen auf Intensität der Tenesmen und/oder Häufigkeit von Blutabgang), konnte das Krankheitsbild lediglich bei 7 Patientinnen nicht beeinflußt werden. Aus dieser Tabelle ist weiter zu ersehen, daß eine kombinierte orale und lokale Therapie offenbar bessere Ergebnisse erwarten läßt als eine rein lokale Behandlung, besonders wenn letztere niedrig dosiert ist. Die ausschließlich orale Behandlung - etwa bei lokaler Unverträglichkeit - scheint relativ gute Erfolge zu bringen.

In Tabelle 2 erfolgt eine Aufschlüsselung des Therapieerfolges nach Art und Ausbreitung des Gebärmutterkarzinoms, wobei allerdings weder die tatsächlich eingestrahlte Dosis noch die Therapieform berücksichtigt wurden. Eine größere Effektivität bei geringeren Infiltrationsgraden (Stadium I und II) läßt sich nicht mit Sicherheit ablesen.

Da genaue Dosismessungen oder auch nur angenäherte Dosisschätzungen für die Rektumbelastung lediglich in der Hälfte der Fälle zur Verfügung standen, kann in Tabelle 3 nur eine Darstellung von Teilergebnissen erfolgen. Dennoch läßt sich die Tendenz ablesen, daß bei hoher Strahlenbelastung die Therapie der Strahlenproktitis mit Salizylazosulfapyridin weniger gute Erfolge erwarten läßt als bei relativ geringer Strahlenbelastung.

Nebenwirkungen wurden nur in geringem Umfang registriert. 3 Frauen berichteten über Übelkeit bei oraler Therapie und 4 Frauen klagten über vermehrte Schmerzen bei der lokalen Applikation. Progredienz oder Rezidive wurden während der Therapie palpatorisch, klinisch, rektoskopisch (15 Fälle) sowie in 4 Fällen durch Kontrasteinlauf ausgeschlossen.

Der Grad der Stenosierung, der vor Behandlungsbeginn verzeichnet wurde, ließ sich durch die Therapie nicht beeinflussen, wohl dagegen in 3 Fällen die subjektiven Beschwerden. Von den praetherapeutisch festgestellten 5 Ulcera ließ sich nach 10 Wochen Behandlung nur noch eines nachweisen.

Tabelle 1: Therapieerfolg bei verschiedenen Anwendungsformen und Dosierungen.

Therapie-erfolg	2x1 Supp.	4x1 Supp.	4x1 Drg.	4x1 Drg. 2x1 Supp.	4x1 Drg. 4x1 Supp.
Beschwerde-freiheit	2	3	4	8	6
Besserung	5	5	9	7	4
unverändert	3	1	1	2	0
gesamt	10	9	14	17	10

Tabelle 2: Therapieerfolg in Abhängigkeit von Art und Ausbreitung des Karzinoms.

	Portiokarzinom				
Therapieerfolg	I	II	III	IV	Korpuskarzinom
beschwerde-frei	4	8	7	2	2
Besserung	4	5	13	4	4
unverändert	1	2	2	2	0
total	9	15	22	8	6

Tabelle 3: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der geschätzten Gesamtstrahlenbelastung im Darm.

Gesamtbelastung des Darmes in R / Therapieerfolg	8.000	8.000 bis 10.000	10.000
beschwerdefrei	3	6	3
Besserung	4	6	5
unverändert	0	1	2
total	7	13	10

III. Diskussion

Eine zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse läßt den Schluß zu, daß Salizylazosulfapyridin offenbar einen günstigen Effekt auf die Strahlenproktitis auszuüben vermag. Es muß allerdings betont werden, daß keine Aussagen über den Grad einer eventuellen Placebo-Wirkung gemacht werden können. Gegen eine reine Placebo-Wirkung spricht jedoch die hohe Erfolgsquote sowie die Tatsache von objektivierbaren Remissionen (z.B. durch Rektoskopie). Bezüglich einer möglichen Spontanheilung können ebenfalls keine Angaben gemacht werden, da ein unmittelbar vergleichbares unbehandeltes Kollektiv nicht zur Verfügung stand. Berücksichtigt man jedoch die klinische Tatsache, daß es sich bei der Strahlenproktitis meist um ein protrahiertes Krankheitsgeschehen handelt, so muß es als unwahrscheinlich gelten, daß es ausgerechnet in dem relativ kurzen Zeitraum der beobachteten Therapie zu einer derartigen Häufung von Spontanheilungen gekommen sein soll.
Für einen spezifischen therapeutischen Effekt spricht auch der Hinweis auf eine gewisse Dosis-Wirkungs-Relation, wie dies

aus Tabelle 1 hervorgeht.

Das Versagen der Therapie in über 10 % der Fälle ist in diesem Zusammenhang nicht weiter erstaunlich, wenn man berücksichtigt, daß mitunter bereits schwer reversible trophische Störungen vorliegen können. Im übrigen deckt sich dieser Befund mit Ergebnissen, die durch anderweitige Behandlungsmethoden erzielt werden können: Die Therapie der Strahlenproktitis ist und bleibt ein therapeutisch oft undankbares Leiden.

Auf Grund des relativ kleinen und inhomogenen Krankengutes ist eine weitergehende Differenzierung des Problems Strahlenproktitis primär nicht möglich. Insbesondere die Fragen nach der Beziehung zwischen eingestrahlter Dosis und Intensität der Beschwerden und Prognose unter der Therapie von Spätschäden am Darm können nur indirekt beantwortet werden.

Übereinstimmend mit anderen Autoren läßt sich vermuten, daß eine gewisse Dosisrelation bei der Entstehung der Strahlenproktitis besteht. Während HOLLSTEIN und HESS (12) eine Toleranzdosis von 7000 R für das Rektum angibt, konnten FRISCHBIER und LOHBECK (9) einen höheren Prozent-

satz an Darmreaktionen bei gesteigerter Strahlenbelastung aufzeigen. BUTTENBERG (6) dagegen berichtet über Spätreaktionen, die bereits nach 2000 - 4000 R auftraten; im allgemeinen gibt er wie oben eine Toleranzdosis von 6000 - 7000 R für den Darm an, die allerdings durch Fraktionierung bis auf 8000 R gesteigert werden kann. Bei der eigenen Auswertung läßt sich eine Beziehung zwischen Dosis und Beschwerden über den Umweg des Therapieerfolges (siehe Tabelle 3) annehmen.

Nachdem eine Beziehung zwischen dem Stadium des Karzinoms und der Häufigkeit von urologischen Komplikationen nachgewiesen werden konnte (1), war es naheliegend, eine entsprechende Untersuchung für eine Strahlenproktitis anzustellen. Die Auswertung in Tabelle 2 hat eine entsprechende Vermutung jedoch nur andeutungsweise, jedoch keineswegs beweisend bestätigt. Sofern überhaupt eine derartige Relation besteht, muß berücksichtigt werden, daß das untersuchte Kollektiv relativ klein ist.

Es darf außerdem ein wesentlicher topographisch-anatomischer Gesichtspunkt nicht außer Acht gelassen werden: die Beziehung des Rektums und des Sigmoids zum Radiumträger. Vor allem

bei der vaginalen Applikation von Radium in Form von Platten oder sogenannten Kraterfiltern (dies gilt auch für die heute nur noch selten praktizierte Körperhöhlenbestrahlung), weniger bei der intrauterinen Anwendung, kommt der Träger in unmittelbarer Nachbarschaft zum Septum recto-vaginale zu liegen. Aus dieser Situation ergibt sich oft eine, wenn auch flächenmäßig geringe, so doch erhebliche, die Toleranzdosis überschreitende und bei der rektalen Dosimetrie nur allzu leicht übersehbare Strahlenbelastung der Rektumwand. Tumorinfiltrationen und narbige Verhältnisse gestalten die topographische Situation häufig noch unübersichtlicher. Die Scheidentamponade soll neben einer Fixierung des Radiumträgers auch einen Schutz der benachbarten Hohlorgane Blase, Ureter und Rektum bewirken; nicht selten wird jedoch durch fehlerhafte Technik oder anatomische Besonderheiten gerade das Gegenteil erreicht: es kommt mitunter zu extremen Annäherungen an die Nachbarorgane (2, 5, 9, 12).

Da im allgemeinen nach Ansicht der Gynäkologen auf die Anwendung von Radium nicht verzichtet werden kann, muß die Forderung nach einer exakten Lagekontrolle des Radiumträgers durch Dosimetrie und Röntgenaufnahme des liegenden

Trägers mit anschließender Projektion der Isodosen gestellt werden, um einerseits die Heilungsaussichten zu verbessern und andererseits Strahlenschäden zu reduzieren.

Hinsichtlich der Auswirkung verschiedener Strahlenqualitäten (Ortho- und Megavolt) auf die Häufigkeit von Strahlenspätschäden am Darm bestehen unterschiedliche Auffassungen: Es werden sowohl für die Röntgen- als auch für die Hochvolttherapie einmal mehr und einmal weniger Komplikationen angegeben (7, 9, 20). Eine abschließende diesbezügliche Beurteilung scheint im Augenblick noch nicht möglich, da neben der Strahlenqualität auch die jeweilige Herddosis sowie die Bestrahlungstechnik berücksichtigt werden müssen.

Bei der Beurteilung des Problems Strahlenproktitis bezüglich Ätiologie und Prognose mag weiterhin das Alter der Patientin sowie der schwer faßbare Begriff der Konstitution eine Rolle spielen. Ohne eine Dosisrelation in Abrede zu stellen, wird vermutet - allerdings nicht von allen Autoren - , daß eine Praedisposition nach der Menopause bzw. auf Grund einer altersbedingten Schleimhautatrophie vorhanden ist (5, 25); weiterhin wurden rassische Unterschiede beobachtet (7).

Unter Bezugnahme auf die in der Einleitung aufgeführten Zahlen über die Häufigkeit von Spätreaktionen am Darm erhebt sich die Frage, welche Bedeutung dieses Krankheitsbild hat. Es ist unbestreitbar, daß die geschilderten Symptome eine wesentliche Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens darstellen. Daraus ergibt sich ein für die Rehabilitation der Patientin wichtiges Moment. Entgegen früherer Ansichten besteht heute die Tendenz, der Patientin je nach Stadium der Grunderkrankung relativ früh die volle Leistungsfähigkeit - gegebenenfalls Erwerbsfähigkeit - zuzuerkennen. Es ist daher zu fordern, daß therapiebedingte Komplikationen mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln in optimaler Weise behandelt werden (10).

Berücksichtigt man die ätiologischen Faktoren und die bisherigen Therapiemöglichkeiten der Strahlenproktitis, so erkennt man, daß die Behandlung vorwiegend symptomatisch ist. Der gestörten Darmflora versucht man mit Sulfonamiden zu begegnen, der reduzierten Enzymaktivität durch entsprechende Substitution; Oberflächenabdeckung soll den Circulus vitiosus von gestörter Funktion und gestörtem Milieu unterbrechen; abnorme Peristaltik mit Schmerzen wird durch Spasmolytika

behandelt; Antiphlogistika sollen entzündliche und/oder bindegewebliche Reaktionen blockieren.

Welche Bedeutung kommt nun der Anwendung von Salizylazosulfapyridin in der Behandlung der Strahlenproktitis zu?

Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß diese Substanz bei lokaler Unverträglichkeit rein oral zugeführt werden kann und auf der anderen Seite bei oraler Unverträglichkeit durch ausschließlich lokale Applikation einen therapeutischen Effekt zu erzielen vermag, muß die Frage dahingehend beantwortet werden, daß auch diese Therapie nur symptomatisch ist und lediglich eine Erweiterung der bisher möglichen Behandlungsmethoden darstellt.

IV. Zusammenfassung

Im Verlauf der Strahlenbehandlung gynäkologischer Karzinome kommt es in einem hohen Prozentsatz zu Früh- und Spätreaktionen von Seiten des Darmes, die von der Schleimhautreaktion bis zur Fistelbildung reichen. Die Intensität subjektiver Beschwerden macht eine Therapie notwendig, wenn diese auch nur symptomatischer Natur sein kann. Unter oraler, lokaler, vorwiegend jedoch kombinierter Therapie mit Salizylazosulfapyridin konnte in nahezu 90 % der Fälle (n = 60) eine Besserung der Beschwerden bzw. eine Symptomfreiheit erzielt werden. Diese Behandlung kann daher als eine weitere Möglichkeit der Beeinflussung von Strahlenproktitiden angesehen werden.

V. Literaturverzeichnis

1. ATHANASIADIS, D.; AUGUSTIN, M.; RINDT, W.: Urologische Komplikationen bei der Behandlung gynäkologischer Karzinome.
In Vorbereitung.

2. AUGUSTIN, M.; RINDT, W.; SCHÜSSLER, R.; VOGELGESANG, R.: Die Verlagerung des Uterus durch die Scheidentamponade nach Radiumeinlage.
Strahlentherapie (im Druck).

3. BRAUN, H.: Strahlenwirkung auf Zellen wichtiger Organe. Darm. In: Strahlenpathologie der Zelle, hrsg. von SCHERER, E. und STENDER, H.-S., S. 248-264.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

4. BUCHMANN, E.: Damschäden durch intravaginale Körperhöhlenrohrbestrahlung.
Strahlenther. 99: 39-46 (1956).

5. BUTTENBERG, D.: Ursachen und Behandlung von Strahlenfrühreaktionen an Blase und Darm.
Strahlenther. 105: 218-223 (1958).

6. BUTTENBERG, D.: Die Reaktionen an Blase und Darm bei der Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms
Rad. therap. 4: 185-194 (1963).

7. CHAU, P.M.; FLETCHER, G.H.; RUTLEDGE, F.N.; DODD, G.D.: Complications in high dose whole pelvis irradiation in female pelvic cancer.
Amer. J. Röntgenol. 87: 22-44 (1962).

8. EDINGER, A.: Beitrag zur Behandlung von strahlenbedingten Blasen- und Mastdarm-Tenesmen mit Octinum.
Münch. med. Wschr. 82: 1686 (1935).

9. FRISCHBIER, H.-J.; LOHBECK, H.-U.: Behandlungsergebnisse und Komplikationen bei der Megavolttherapie des Carcinoma colli uteri.
Strahlenther. 140: 13-19 (1970).

10. HEISS, H.: Die Rehabilitation der Frau. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, hrsg. von H. SCHWALM und G. DODERLEIN, Bd. 8/30, S. 261-280.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien 1969.

11. HOFMANN, D.: Klinik der gynäkologischen Strahlentherapie.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1963.

12. HOLLSTEIN, K.; HESS, M.: Über Früh- und Spätreaktionen von Blase, Darm und Haut nach [illegible] Röntgenbestrahlung bösartiger gynäkologischer Tumoren.
Strahlenther. 87: 295-309 (1952).

13. HÜTER, K.A.; MÜLLER, G.M.: Ursachen, Prophylaxe und Therapie von Strahlenfrühreaktionen.
Strahlenther. 107: 462-467 (1958).

14. JACOBS, H.; RINDT, W.; SCHMID, N.: Beitrag zur Behan
lung der Strahlenproktitis.
Geburtsh. Frauenheilk. (im Druck).

15. JERVIS, H.R.; DONATI, R.M.; STROMBERG, L.W.R.;
SPRINZ, H.: Histochemical investigation of the mucosa
of the exteriorized small intestine of the
rat exposed to X-radiation.
Strahlenther. 137: 326-343 (1969).

16. KEPP, K.: Gynäkologische Strahlentherapie. S. 188-190.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

17. MACMAHON, C.E.; ROWE, J.W.: Rectal reaction followin
radiation therapy of cervical carcinoma.
Ann. Surg. 173: 264-269 (1971).

18. MÖBIUS, W.: Beitrag zur Radiumbehandlung in der Gynäko
logie.
G. Thieme Verlag, Leipzig 1951.

19. MULLIGAN, R.M.: The lesions produced in the gastro-intestinal tract by irradiation.
Amer. J. Pathol. 18: 515-527 (1942).

20. NEUMEISTER, K.; PFEIFFER, J.: Klinische Analyse der akuten intestinalen Strahlenreaktionen bei Röntgen-, Radium- und Telekobaltbestrahlungen.
Strahlenther. 129: 512-519 (1966).

21. PAHL, R.: Aus dem 9. Jahresbericht der Behandlungsergebnisse von 93541 Uteruskarzinomen aus dem Radiumhemmet Stockholm.
Strahlenther. 99: 107-120 (1956).

22. REME, H.: Zur Klinik von Strahlenreaktionen am Darm und am Harnleiter nach Unterleibsbestrahlung.
Internist 4: 168-177 (1963).

23. SCHRÖDER, R.: Gynäkologie.
Springer Verlag, Berlin 1947.

24. TISCHER, H.; ZÄNGL, A.: Zur Chirurgie der Strahlenschäden oberer Darmabschnitte.
Wien. klin. Wschr. 66: 525-528 (1954).

25. TODD, T.F.: Rectal ulceration following irradiation treatment of carcinoma of the cervix uteri.
Surg. Gynec. Obstet. 67: 617-631 (1938).

26. WACHTLER, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Motorik des röntgenbestrahlten Dünndarms
Strahlenther. 87: 415-429 (1952).

27. WARREN, S.; FRIEDMAN, N.B.: Pathology and pathologic diagnosis of radiation lesions in the gastrointestinal tract.
Amer. J. Pathol. 18: 499-513 (1942).

28. WEGHAUPT, K.: Komplikationen bei der primären Strahlenbehandlung der weiblichen Genitalkarzinom
Strahlenther. 138: 62-73 (1969).

Herrn Professor Dr.med. H. Limburg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Homburg, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr.med. W. Rindt für die Vergabe des Themas sowie für die hilfreiche Anleitung bei der Ausarbeitung der Dissertationsschrift.

Lebenslauf

Am 6. Juni 1935 wurde ich als Sohn des Augenarztes Dr. med. Wilhelm Schulte und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schulte, in Hamm (Westf.) als 2. Kind geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Hamm und Eslohe trat ich Ostern 1947 in die Sexta des humanistischen Gymnasiums in Hamm ein. Ostern 1955 wechselte ich in das altsprachliche Gymnasium in Lüdinghausen, wo ich im März 1957 mein Abitur ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich an der Medizinischen Fakultät der Universität in München. Nach einem kurzen Studienaufenthalt in Freiburg immatrikulierte ich mich an der Universität in Graz, wo ich im Sommersemester 1964 meine ärztliche Vorprüfung bestand. Das klinische Studium absolvierte ich an der Universität in Heidelberg und an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg, wo ich 1968 das ärztliche Staatsexamen bestand.
Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich in der Chirurgischen, Gynäkologischen und Internistischen Abteilung des St. Franziskus-Hospitals in Ahlen (Westf.) tätig. Im März 1970 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Zur Zeit bin ich als Stationsarzt in der Chirurgischen Abteilung des St. Franziskus-Hospitals in Ahlen (Westf.) tätig, wo ich in der Facharztausbildung stehe.